

Válasz
Prof. Dr. Altorjay Áron, az MTA doktora
bírálatára

Elöljáróban szeretném megköszönni Professzor Úr alapos, körültekintő bírálati munkáját. Köszönöm építő megjegyzéseit és kritikai észrevételeit. Feltett kérdéseire az alábbiakban adom meg válaszaimat.

Általános megjegyzések/Formai szempontok

A disszertáció címének megadása nem volt egyszerű feladat, sok fejtörést okozott. Gondolkodtam olyan átfogó címen, mint pl. „Makrofágoktól a minimálisan invazív sebészetig”. Végül – többek véleményét is figyelembe véve – olyat választottam, melyről azt gondoltam, hogy teljesen lefedi a disszertációban foglaltakat. A Bíráló által javasolt egyik cím: „Új szempontok az emésztőszervi sebészi betegségek és sokk állapotok pathogenezisének megértéséhez” nekem is jobban tetszik.

A disszertáció jelen szerkezete az egységesítést szolgálta, de egyetértve a Bírálóval ez az olvashatóság és megértés rovására ment. Sajnos minden igyekezetem ellenére, többszöri átolvasást követően is maradtak a szövegben hibák, fogalmazási pontatlanságok, nem magyaros mondatszerkesztések. Mentségemre szolgáljon, hogy a korábban angolul megírt dolgozatokat szabatosan magyarra fordítani mindig sokkal nehezebb, mint eleve magyarul papírra vetni a gondolatokat.

Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

1. – 35. oldal: I.B. „Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében”: nagy kérdés, hogy a közel húsz éves módszereket újnak tekinthetjük-e? Véleményem szerint nem. Ezek minimálisan invazív technikák, melyek a gyakorlat próbáját már kiállták.

Gyakran felvetődik a kérdés, hogy mit tekinthetünk új módszernek. A minimálisan invazív módszerek alkalmazásának története 20 éves múltra tekint vissza, ebben az értelemben természetesen nem új. Azonban a technika még mindig keresi a helyét, nem tisztult le módszertana és indikációs területe sem. Szinte naponta jelennek meg alkalmazásáról újabb és újabb eredmények, melyek a sebészet napi gyakorlatát megváltoztatják. Egyetértve a Bírálóval, a minimálisan invazív módszerekkel kapcsolatos megjegyzésem kicsit sommás, tekintettel arra, hogy

intézetünkben a hagyományos és nyitott módszereket párhuzamosan alkalmazzuk mind a nyelőcső-, mind az egyéb szervek sebészetében.

2. – A 36. oldalon DeMeester és Hirota közleményeire hivatkozva a Barrett oesophagus megjelenését GERB-es betegek esetében 15-20 %-ban említi. Ez a százalékos arány téves, a hivatkozott két cikket áttanulmányozva sem találtam ezt az adatot, helyesen 3 % körül adható meg maximálisan.

- A 37. oldalon nem elhanyagolható megfogalmazási pontatlanságot észleltem, amennyiben Ortiz és mtsai 1996-ban megjelent közleményére hivatkozva a szerző azt az állítását támasztja alá, hogy a Barrett oesophagus regressziója a hatásos antireflux műtétnél tulajdonítható, ugyanis az említett közleményben a Barrett oesophagus teljes regressziója mindösszesen 3 %-ban következett be (13/340).

Ebbe a gondolatmenetbe illik, hogy az idézett másik közlemény, Katz és McCallum anyagában a sebési beavatkozással csak a dysplasia és adenocarcinoma lehetőségét csökkentette a laparoskopos antireflux műtét, de nem járt a Barrett oesophagus regressziójával.

A fenti közleményeket tehát nem kellő alapossggal idézte.

Egyetértve a Bírálóval, az idézeteket mindig kellő alapossggal kell megadni, egyebekben félreérthetők az állítások.

A Barrett nyelőcső prevalenciáját nagyon nehéz megítélni. Alapvetően abból ered a legnagyobb különbség az irodalmi adatokban, hogy milyen definíciót alkalmazunk a Barrett nyelőcső fogalmára. Az általam is idézett DeMeester közleményben a szerzők azt írják, hogy a Barrett nyelőcső megjelenése 0,45- 2,2 % a felső nyelőcső endoscopyán átesett összes beteg és 12 % a reflux betegek körében (Phillips RW, Wong RK Gastroenterol Clin North Am 1991 Dec; 20(4):791-816). Ebben az esetben definícióként a gastro-oesophagealis junctio feletti 3 cm hosszúságban megjelenő columnaris mucosát tekintik. Ha az intesztinális metaplasia jelenlétét vesszük alapul, (bármilyen hosszúságú Barrett mucosa mellett) ez az arány 9-32 %-ra emelkedhet (Cameron AJ Gastroenterol Clin North Am 1997 Sep; 26(3):487-94.). Szintén a cikkben idézett amerikai boncolási adatok szerint (Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA Gastroenterology 1990 Oct; 99(4):918-22.) 376 eset jut 100,000 lakosra számítva és valóságban ennek a többszöröse (akár 20 szorososa) lehet a nem diagnosztizált esetek miatt.

A másik idézett közlemény (Hirota WK et al Gastroenterology 116:277–85, 1999) szerint a szerzők által vizsgált betegek körében a specializált intesztinális metaplasia prevalenciája 13,2 %, LSBE esetén 1,6 % míg a SSBE esetében 6,0 %. Ha csak a GERD-betgeket nézzük, akkor ez az arány jelentősen megemelkedik (5/85 SIM, 8/85 SSBE, 1/85 LSBE), összesen 14/85, 18 %).

Valójában a Barrett nyelőcső előfordulása a normál populációban viszonylag alacsony (két legnagyobb európai vizsgálat alapján 1,3-1,6 % (Zagari et al Gut 2008; 57:1354–1359, Ronkainen 2005; 129:1825-1831), míg az Egyesült Államokban 5,6 %-ra becsülik (Hayeck et al. Dis Esophagus 2010; 6:451-7). A betegek több mint 50 %-ának azonban refluxos panaszai vannak. Ez azt is igazolja, hogy a refluxos

betegek körében a BE előfordulása magasabb és biztosan meghaladja a 10 %-ot, de ezt pontosan megbecsülni meglehetősen nehéz.

Brand megfigyelését – nevezetesen, hogy az antireflux műtét képes a BE progresszióját megállítani és regresszióját előidézni – számos szerző igazolta és ezt részletesen a megbeszélés fejezetben fejtettem ki. A témafelvetésben idézett szerzők (Ortiz, Katz, McCallum) valóban elsősorban a BE progressziójának megállítását támogatják.

3. – A kísérleti módszerek (42. oldal, II.2.2.) alfejezet az anafilaxias shock kiváltásáról szól. Számomra nem tűnik egzaktnak a módszer, érdekelne hogyan mérték az anafilaxias shock beálltát, mértékét és időtartamát? (Vajon minden egér ugyanolyan mértékben shockolódott?)

Az anaphylaxiás sokk összevetése tünettan (urticaria, oedema, nyáladzás, viszketés, nyugtalanság, stb.) alapján nyilvánvalóan lehetetlen, ezért az összehasonlítás alapjául csak egy paramétert alkalmaztunk, ez pedig a kísérleti állat anaphylaxiás sokk következtében létrejött halálozása volt. Az allergén expozíciót követően az anaphylaxia szinte azonnali reakcióként zajlik, így a 24 órát túlélő állatok végleges túlélőnek tekinthetők.

4. – 47 oldal II.2.14.: „a szövet károsodásának vizsgálatát független szövettanász (?) végezte...”; ...”a károsodás mértékét egy 0-5 fokozatú károsodási „scoring” (?) rendszer segítségével határoztuk meg”. Nem akadémikuskodás, de ilyen esetben nyugodtan használhatunk magyar kifejezéseket is, mint pl. pontrendszer, stb. Az oedema, a bevérzés és a zsírnekrózisok vonatkozásában nem érzem elég egzaktnak az összehasonlításnak ezt a meglehetősen szubjektívnek tűnő módját.

Nagyon sokan a szövettani vizsgálatot teljesen objektív módszernek gondolják, azonban más diagnosztikai tesztekhez hasonlóan, ez is szubjektív, értékelő függő metodika. Ezt elkerülendően alkalmaznak különböző score/pontrendszereket. Így tettünk mi is vizsgálatainkban, és a patológusok által javasolt standardizált értékeléssel próbáltuk a látott szövettani képet precízebben összehasonlítani.

5. – III.1.4.: 2001-2008. között 78 betegnél történt laparoscopos Nissen fundoplikáció. A következő bekezdésben idézem „non-intestinalis típusú csoportban 63, intestinalis csoportnál 18, dysplasias csoportban 7 betegről tesz említést. Ez viszont már 88 beteget jelent, vélhetően ez valamelyik szám elírásával magyarázható.

Sajnálatos módon elírás történt, a non-intestinalis csoportban helyesen 53 beteg volt.

6. – A következő bekezdés „A tünetek értékelése az eredmények objektív mérése...” (56. oldal): itt az utánkövetési idő vonatkozásában a 12 hónapnál rövidebb intervallumot véleményem szerint nem szerencsés figyelembe venni, ugyanis legalább ennyi kell a Barrett regressziójához, ráadásul a tünetek sokszor egy év után jelentkeznek ismét. Az utánkövetés első egzakt kiértékelésében a 12 hónap tűnik ésszerűnek.

Egyetértve a Bírálóval, az értékelés objektívebb lett volna, ha az analízisből kimaradnak a 12 hónapon belüli kontrollra került esetek.

7. – 59.-60. oldal: A KRT-t mutató 21 beteget hasonlították össze 2-2 csoportra osztva, majd az így kapott két alacsony számú mintát tartalmazó alcsoport statisztikai analízisét végezték el. Az alcsoportok összehasonlítására T-tesztet alkalmaztak. Ilyen pici esetszám esetén ez a bontás, valamint T-teszt nem hozhatott pozitív eredményt.

T-próbát csupán az onkogén expressziók összehasonlításánál alkalmaztunk. A Bíráló véleményével megegyezően, az alacsony esetszám miatt a további értékelésekben (a neoadjuváns kezelés hatása és szövödményeinél; XIII. és XIV. Táblázat) statisztikai próbát nem végeztünk.

8. – 67. oldal 4. ábra: „az elzáródásos sárgaság és a GdCL₃ hatása az endotoxin okozta letalitásra” – érdekelné, hogy az állatok túlélését miért 48 órával az endotoxin kezelést követően rögzítették?

Az endotoxin letális hatása az esetek többségében 24 órán belül kifejlődik, a 48 órát túlélő állatok végleges túlélőknek tekinthetők, ezért tüntettük fel a 48 órás túlélést a 4. ábrán. Természetesen az állatokat 48 órán túl is megfigyeltük, további elhullást nem tapasztaltunk.

9. – 72. oldal: a máj MPO aktivitás változása az adott mondatkörnyezetben nem értelmezhető számomra, nem tudtam eldönteni, hogy csak nyelvtani vagy tartalmi ellentmondást is tartalmaz ez az eredmény felsorolás.

A mondat helyesen úgy hangzik: „Az endotoxin kezelés a kontroll (álműtött) és az epeút lekött állatcsoportban is szignifikáns emelkedést váltott ki az MPO aktivitásban.”

10. – 115. oldal 39. ábra: az egymás alatt lévő négy grafikonon nincsenek elnevezve a tengelyek, vélhetően az X tengely a túlélő állatok vagy a túlélés %-os aránya, míg az Y az idő (?)

Az ábrán helyesen az y tengely a túlélés %-os arányát, míg az x tengely a vírusfertőzés után eltelt időt jelzi.

11. - 161. oldal, idézem: „a gyulladás a felelős a BOE kialakulásáért, de a BOE inkább a reflux súlyosságának indikátora, mintsem egy premalignus tényező” – ezzel vitatkoznom kell, nem a súlyosságának az indikátora, hanem a tartósságának, elsősorban az éjszakai és/vagy kevert típusú refluxok vonatkozásában.

A mondat nem a saját véleményem, hanem Jamieson 2007-ben megjelent közleményének üzenete. Mindkét állítás igaz, mely úgy hangzik helyesen „... BOE inkább a reflux súlyosságának és tartósságának indikátora...”.

12. A Bíráló epidurális anaesthesiával kapcsolatos véleményére adott válaszom

Az epidurális anaesthesia hatásával kapcsolatban még sok kérdés nyitott, mivel egyes hatások jól érvényesülnek állatkísérletekben, ezzel szemben a klinikai gyakorlatban egészen eltérőek lehetnek a tapasztalatok.

Továbbra is eldöntetlen kérdés a Bíráló által felvetett probléma. Nevezetesen, hogy ugyanazon hatások érvényesülnek-e egy lumbális vagy egy thoracalis epidurális anaesthesia kapcsán? Utóbbi felvetés ahhoz a kérdéskörhöz tartozik, hogy mennyire tekinthető az epidurális anaesthesia által létrehozott sympathicus blokádnak szegmentálisnak? Természetesen a válasz ugyanúgy ellentmondásos (Fresise H. Risk and benefits of thoracic epidural anaesthesia Br J of Anaesthesia 107. 859-68, 2011). Annyi azonban leszögezhető, hogy a nyelőcső-sebészetben a kedvező hatások a thoracalis epidurális anaesthesiával kapcsolatosak (bárhogyan is fejti ki hatását) és jelenleg a nemzetközi terminológia is ezt használja.

13. Az, hogy időnként a több mint 40 éves múltra visszatekintő T-cső vagy akár csak egy jól pozicionált mellkas drain – endoprothesissel vagy anélkül – segítségével sikerül egy beteg életét megmenteni sokkal inkább az intenzív supportív therápia nagy arányú fejlődésének, sem mint a módszer előnyének tulajdonítható. Véleményem ellenkezőjéről, hogy továbbra is csak végső kétségbeesésben – súlyos sepsis, ASAIII-IV., stb. – szabad alkalmazni a disszertáció sem győzött meg.

Egyetértve a megjegyzéssel, a nyelőcső perforáció kezelésének sikerességében kiemelkedő jelentőségű az intenzív terápia fejlődése. Hasonlóképpen kulcsfontosságú a sebész és az intenzív terapeuta együttműködése az egyénre szabott sebészi és nem sebészi terápia megválasztásában.

14. A szerző anyagában egy vastagbél resectios műtét postoperatív 48 órájában hányást követően megjelenő 5-7 mm-es, hátsó fal, alsó harmadi nyelőcső perforatio kérdéses, hogy spontán perforationak minősíthető-e? A műtét során levezetésre került-e Boas szonda, naso-gastricus szonda, ellenőrizte-e valaki, hogy az meg is érkezett a gyomorba, tehát mint ilyen nagyon kérdéses, hogy a klasszikus spontán nyelőcsőperforatios csoportban van-e a helye? Ez a megjegyzésem nem von le semmit az értékéből a sikeres endoscopos klipeléssel történő ellátásnak.

Az esetünk története nemcsak azért egyedi, mert endoscopos klippekkel sikerült a nyelőcső szakadását elzárni, hanem főként amiatt, hogy a perforáció egy sebészeti osztályon, műtétet követően alakult ki. A sérülést nem előzte meg jelentős mennyiségű étel/ital fogyasztása, azonban a mechanizmus egyértelműen postemetikus/barotrauma volt. Az persze vitatható, hogy ez spontán traumának tekinthető-e?

15. „véleményünk szerint, mivel a nyaki anastomosis kikerül a gyulladt mediastinumból, ezáltal az esetlegesen fellépő varratelégtelenség már nem jelent életet veszélyeztető szövődmenyt. Ez logikai bukfcnc két oldalról is.

- 1. A nyaki anastomosis insufficiencia eleve nem jelent életet veszélyeztető szövődmenyt...”

A spontán nyelőcső perforáció kezelésében számos módszert alkalmaznak sikeresen, melyet részletesen kifejtettem a fejezet megbeszélésében. A Bírálónak, mint a hazai nyelőcsősebészet egyik meghatározó képviselőjének, és néhai Kiss János professzor által vezetett korábbi munkacsoportjának, nagy tapasztalata van a resectiót igénylő perforációk ellátásában primer rekonstrukció alkalmazásával. A kiváló eredmények azt mutatják, hogy bizonyos feltételek mellett, egy tapasztalt munkacsoport, biztonságosan alkalmazhatja a módszert, a számos hátrányt magában hordozó Torek műtét helyett.

Hálás vagyok Professzor Úrnak, hogy időt fordított disszertációm bírálatára és köszönöm támogató véleményét.

Szeged, 2012. november 26.



(Dr. Lázár György)